

Anaplasmose und Ehrlichiose

Friederike von Loewenich

Die Mitglieder der Familie der Anaplasmataceae mit humanmedizinischer Relevanz gehören zu den Genera *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia* und *Neoehrlichia*. Es handelt sich um obligat intrazelluläre, gramnegative Bakterien, die sich in Vakuolen ihrer Wirtszellen vermehren (Dumler et al. 2001). Die beiden wichtigsten Vertreter sind *Anaplasma phagocytophilum*, der Erreger der humanen granulozytären Anaplasmose (HGA) und *Ehrlichia chaffeensis*, der Erreger der humanen monozytären Ehrlichiose (HME). Eine der HME vergleichbare Erkrankung durch *E. ewingii* wird selten bei immunsupprimierten Patienten beobachtet (Ismail et al. 2010). *Neorickettsia sennetsu* ruft ein der infektiösen Mononukleose ähnliches Krankheitsbild hervor, das bisher nur in Südostasien beobachtet wurde (Newton et al. 2009). *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* wurde kürzlich bei immunsupprimierten Patienten als Erreger eines fieberhaften Krankheitsbildes mit thromboembolischen Komplikationen erkannt (Grankvist et al. 2014).

■ Pathogenese

■■ Humane granulozytäre Anaplasmose

Der Erreger der HGA, *A. phagocytophilum*, wird durch Zeckenstich auf den Menschen übertragen. Die wichtigsten Vektoren sind *Ixodes ricinus* in Europa, *I. scapularis* und *I. pacificus* in Nordamerika sowie *I. persulcatus* in Osteuropa und Ostasien (Ismail et al. 2010). Im menschlichen Wirt befällt *A. phagocytophilum* als Hauptwirtszellen neutrophile Granulozyten und ruft ein akut fieberhaftes Krankheitsbild hervor.

Alternative Übertragungswege für *A. phagocytophilum* sind jedoch ebenfalls beschrieben worden. Es existieren inzwischen mehrere Berichte über perinatale sowie transfusionsassoziierte Infektionen (Thomas et al. 2009). Die ursprünglich in China beobachtete Mensch-zu-Mensch-Übertragung von *A. phagocytophilum* (Zhang et al. 2008) hat sich nicht bestätigt. Tatsächlich handelte es sich um Infektionen mit einem neuartigen Bunya-Virus (Xu et al. 2011; Yu et al. 2011).

■■ Humane monozytäre Ehrlichiose

Der Erreger der HME, *E. chaffeensis*, wird ebenfalls durch Zeckenstich auf den Menschen übertragen. Der wichtigste Vektor ist die Zeckenart *Amblyomma americanum* (Ismail et al. 2010). Im Menschen vermehrt sich *E. chaffeensis* in den Monozyten bzw. Makrophagen und ruft ein der HGA ähnliches Krankheitsbild hervor, das allerdings häufig schwerer verläuft.

■ Häufigkeit und Vorkommen

■■ Humane granulozytäre Anaplasmose

Die HGA wurde 1994 erstmalig in den USA beschrieben. Seitdem wurden in Nordamerika zunehmende Erkrankungszahlen beobachtet. Für 2011 wurden den Centers for

Disease Control and Prevention 2575 Fälle gemeldet, was einer Inzidenz von 0,88 Fällen pro 100.000 Einwohnern entspricht (CDC 2013). Das Hauptverbreitungsgebiet in den USA umfasst die nordöstlichen Bundesstaaten sowie den nördlichen Mittleren Westen. Der erste HGA-Fall in Europa wurde 1997 berichtet. Im Gegensatz zu den USA wird die Erkrankung in Europa jedoch deutlich seltener diagnostiziert (Blanco und Oteo 2002; Strle 2004). Aufgrund der fehlenden Meldepflicht existieren keine Inzidenzdaten. Kürzlich wurden HGA-Erkrankungen auch aus Asien, hauptsächlich aus China, berichtet (Xu et al. 2011; Zhang et al. 2013). Verlässliche Angaben zur Häufigkeit sind noch nicht verfügbar.

➤ Verbreitungsgebiete der HGA sind Nordamerika, Europa und Asien.

■■ Humane monozytäre Ehrlichiose

Die HME wurde 1986 erstmals in den USA beschrieben. Seit Einführung der Meldepflicht wurden auch für die HME steigende Erkrankungszahlen beobachtet. Im Jahr 2011 wurden 850 Fälle registriert, was einer Inzidenz von 0,29 Fällen pro 100.000 Einwohnern entspricht (CDC 2013). Das Hauptverbreitungsgebiet in den USA sind die südöstlichen und die zentralen südlichen Bundesstaaten. Gesicherte HME Erkrankungsfälle wurden außerhalb von Nordamerika bisher nicht beobachtet.

➤ Verbreitungsgebiet der HME ist Nordamerika.

■ Klinik

■■ Humane granulozytäre Anaplasmose

Die Inkubationszeit der HGA beträgt zwischen 7 und 11 Tagen nach Zeckenstich (Dumler und Walker 2001). Zu den typischen Symptomen gehören Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Muskelschmerzen. Weniger häufig treten gastrointestinale und respiratorische Symptome sowie Arthralgien auf (Dumler et al. 2007). Hautmanifestationen sind im Gegensatz zur HME selten.

Die Laborveränderungen sind unspezifisch. Am häufigsten werden eine Leukopenie, Thrombozytopenie und erhöhte Transaminasen gefunden (Ismail et al. 2010). Der klinische Verlauf ist in der Regel gutartig, es wurden aber auch schwere Verläufe mit Entwicklung eines „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) beschrieben (Ismail et al. 2010). Die Letalität ist niedrig und wird mit 0,6 % angegeben (Dumler 2012). Persistierende Infektionen und chronische Folgeerkrankungen treten nicht auf.

■■ Humane monozytäre Ehrlichiose

Die Inkubationszeit der HME beträgt zwischen 7 und 10 Tagen nach Zeckenstich (Dumler und Walker 2001). Die klinischen Symptome wie Fieber, Kopf-, Muskel- und

Gelenkschmerzen ähneln denen der HGA, der Verlauf ist jedoch häufig schwerer (Ismail et al. 2010).

- **Hautmanifestationen in Form von makulopapulären Exanthenen und Petechien treten bei bis zu 60 % der pädiatrischen Patienten, jedoch bei weniger als 30 % der erwachsenen Patienten auf. Das Gesicht ist typischerweise ausgespart (Ismail et al. 2010).**

Die Laborveränderungen (Leukopenie, Thrombozytopenie und erhöhte Transaminasen) entsprechen denen der HGA. Schwerwiegende Komplikationen der HME bestehen in der Entwicklung eines ARDS sowie einer Meningoenzephalitis. Die Letalität beträgt 2–3 % (Ismail et al. 2010). Persistierende Infektionen und chronische Folgeerkrankungen treten nicht auf.

■ Differenzialdiagnose

Die häufigsten Differenzialdiagnosen stellen verschiedenste virale Infektionen dar. Bei einem Zeckenstich in der Anamnese kommen andere durch Zecken übertragene Erkrankungen wie die Borreliose oder Babesiose in Betracht, bei entsprechender Auslandsreise in der Vorgeschichte auch verschiedene Rickettsiosen, insbesondere das „Rocky Mountain spotted fever“ (Felsengebirgsfieber).

■ Diagnostik

■ Humane granulozytäre Anaplasiose

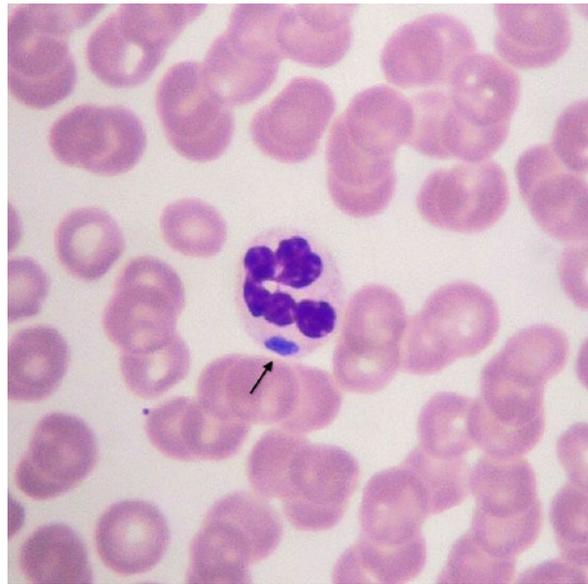
Es stehen im Prinzip 4 verschiedene Methoden zur Diagnose der HGA zur Verfügung.

Diagnostik der HGA

- Mikroskopischer Direktnachweis (EDTA-Blut)
- DNA-Nachweis (EDTA-Blut)
- Serologie (Serum)
- Kultur (EDTA-Blut)

Der mikroskopische Direktnachweis im Giemsa-gefärbten Blutaussstrich ist wenig sensitiv und erfordert einen geübten Untersucher. Es stellen sich basophile intrazytoplasmatische Einschlüsse, sog. Morulae, in den neutrophilen Granulozyten dar (■ Abb. 15.1). In der Mehrzahl der Fälle sind weniger als 1 % der Neutrophilen infiziert (Aguero-Rosenfeld 2002).

Die Methode der Wahl zur Diagnose der HGA ist der Nachweis der Erreger-DNA im EDTA-Blut mittels PCR. Da die Nachweisbarkeit von *A. phagocytophilum* im Blut jenseits der ersten Krankheitswoche und nach Therapie sehr schnell abnimmt, muss das EDTA-Blut sobald wie möglich in der akuten Krankheitsphase abgenommen werden (Thomas et al. 2009).



■ **Abb. 15.1** Morulae (Pfeil) in einem neutrophilen Granulozyten in einem Giemsa-gefärbten Blutaussstrich (Vergrößerung 10×100)

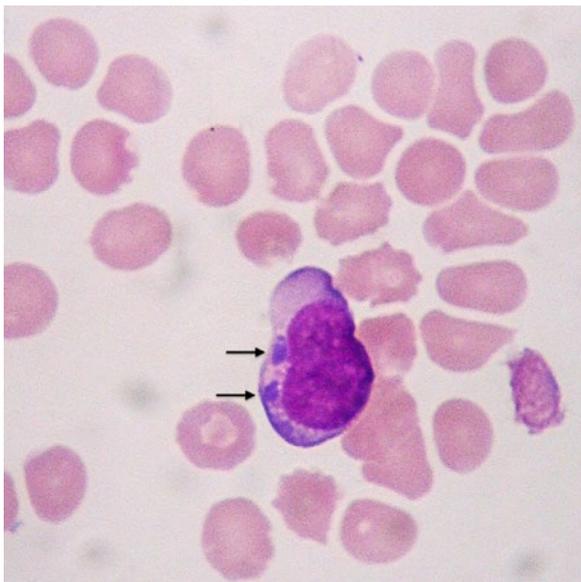
Der IgG-Antikörper-Nachweis mittels indirekter Immunfluoreszenz eignet sich nur zur retrospektiven Bestätigung der Diagnose. IgG-Antikörper gegen *A. phagocytophilum* sind etwa ab dem elften Tag nach Krankheitsbeginn nachweisbar (Aguero-Rosenfeld 2002). Untersucht werden müssen ein Ausgangsserum und ein etwa 4 Wochen später entnommenes Rekonvaleszenzserum. Ein mindestens 4-facher Titeranstieg bestätigt die Diagnose. Da Durchseuchungstiter sowohl in Nordamerika als auch in Europa bei gesunden Personen nachweisbar sind, hat ein einzelner Titernachweis keine Aussagekraft.

Für die kulturelle Anzucht, die nur in Speziallaboratorien möglich ist, werden am häufigsten HL60-Zellen eingesetzt.

■ Humane monozytäre Ehrlichiose

Im Prinzip stehen dieselben 4 Diagnosemethoden zur Verfügung wie für die HGA: Mikroskopischer Direktnachweis (EDTA-Blut), DNA-Nachweis (EDTA-Blut), Serologie (Serum) und Kultur (EDTA-Blut). Der mikroskopische Direktnachweis im Giemsa-gefärbten Blutaussstrich ist wenig sensitiv und erfordert einen geübten Untersucher. Es stellen sich basophile intrazytoplasmatische Einschlüsse (Morulae), hauptsächlich in den Monozyten, dar (■ Abb. 15.2). Nur bei etwa 3 % der Patienten sind Morulae mikroskopisch nachweisbar (Ismail et al. 2010).

Die Methode der Wahl zur Diagnose der HME ist der Nachweis der Erreger-DNA im EDTA-Blut mittels PCR. Das Blut muss vor Beginn einer antibiotischen Therapie abgenommen werden. Die Sensitivität des Erregerach-



■ **Abb. 15.2** Morulae (Pfeile) in einem Monozyten in einem Giemsa-gefärbten Blutausschlag (Vergrößerung 10 × 100)

weises ist in der ersten Krankheitswoche am höchsten (Thomas et al. 2009).

Der IgG-Antikörper-Nachweis mittels indirekter Immunfluoreszenz eignet sich nur zur retrospektiven Bestätigung der Diagnose. Untersucht werden müssen ein Ausgangsserum und ein etwa 4 Wochen später entnommenes Rekonvaleszenzserum. Ein mindestens 4-facher Titeranstieg bestätigt die Diagnose. In den USA kommen Seroprävalenzraten von bis zu 12 % der Bevölkerung vor (Thomas et al. 2009), sodass hier ein einzelner Titernachweis keine Aussagekraft hat. Antikörpernachweise bei Personen, die nicht aus dem Endemiegebiet stammen oder keine entsprechende Reiseanamnese aufweisen, sind sehr wahrscheinlich auf serologische Kreuzreaktionen zurückzuführen, die bei den Mitgliedern der Familie der Anaplasmataceae häufig sind (Ismail et al. 2010).

Die kulturelle Anzucht von *E. chaffeensis* in DH82-Zellen ist möglich, gelingt jedoch deutlich seltener als die von *A. phagocytophilum*.

■ Therapie

Das Mittel der Wahl zur Therapie der HGA und HME stellt Doxycyclin (Erwachsene: 2-mal 100 mg/Tag) für 7–14 Tage dar. Mangels Alternativen wird auch bei Kindern unter 8 Jahren Doxycyclin empfohlen (Thomas et al. 2009). Bei Schwangeren kann Rifampicin eingesetzt werden. Die Erfahrungen sind hier allerdings begrenzt.

Literatur

- Aguero-Rosenfeld ME (2002) Diagnosis of human granulocytic ehrlichiosis: state of the art. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2:233–239
- Blanco JR, Oteo JA (2002) Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 8:763–772
- CDC (2013) Summary of notifiable diseases – United States, 2011. *MMWR* 60:1–117
- Dumler JS (2012) The biological basis of severe outcomes in *Anaplasma phagocytophilum* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 64:13–20
- Dumler JS, Walker DH (2001) Tick-borne ehrlichioses. *Lancet Infect Dis* 1(1):21–28
- Dumler JS, Barbet AF, Bekker CPJ et al (2001) Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol* 51:2145–2165
- Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N et al (2007) Ehrlichioses in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 45:45–51
- Grankvist A, Andersson P-O, Mattsson M et al (2014) Infections with the tick-borne bacterium "*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*" mimic noninfectious conditions in patients with B cell malignancies or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis* 58(12):1716–1722
- Ismail N, Bloch KC, McBride JW (2010) Human ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clin Lab Med* 30:261–292
- Newton PN, Rolain J-M, Rasachak B et al (2009) Sennetsu neorickettsiosis: a probable fish-borne cause of fever rediscovered in Laos. *Am J Trop Med Hyg* 81:190–194
- Strle F (2004) Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Int J Med Microbiol* 293(Suppl. 37):27–35
- Thomas RJ, Dumler JS, Carlyon JA (2009) Current management of human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and *Ehrlichia ewingii* ehrlichiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 7:709–722
- Xu B, Liu L, Hunang X et al (2011) Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog* 7:e1002369
- Yu X-J, Liang M-F, Zhang S-Y et al (2011) Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 364:1523–1532
- Zhang L, Liu Y, Ni D et al (2008) Nosocomial transmission of human granulocytic anaplasmosis in China. *JAMA* 300:2263–2270
- Zhang L, Wang G, Liu Q et al (2013) Molecular analysis of *Anaplasma phagocytophilum* isolated from patients with febrile diseases of unknown origin. *PLoS One* 8:e57155